

3HP comparado ao 9H no tratamento da ILTB: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise.

3HP compared to 9H in LTBI: A Systematic Review and Meta-Analysis

Eduardo Mulinari*

Químico, Mestre em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde. Consultor técnico do Ministério da Saúde, Brasil.

Daniel da Silva Pereira

Farmacêutico, Mestre em Saúde Coletiva, MBA em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Consultor técnico do Ministério da Saúde, Brasil.

Thales Brendon Castano Silva

Farmacêutico, Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica e Consultor técnico em Avaliação de Tecnologia em Saúde do Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde (DGITIS) do Ministério da Saúde.

Edison Viera de Melo Junior

Farmacêutico, Doutorando em Gestão e Economia da Saúde, Mestre em Gestão e Economia da Saúde, Especialização em Saúde Pública, Especialização em Curso de Gestão da Assistência Farmacêutica. Tecnologista do Ministério da Saúde, Brasil.

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Farmacêutico. Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Mestre em Saúde Pública. Tecnologista na Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação, Ministério da Saúde, Brasil.

Resumo: O tratamento da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) é uma prioridade estratégica para eliminar a tuberculose em países com alta incidência, como o Brasil. Esquemas mais curtos têm sido recomendados para estimular a adesão e a conclusão do tratamento pelos pacientes. Esta revisão examina as evidências da eficácia e segurança da combinação de rifapentina com isoniazida por três meses (3HP) em comparação com isoniazida isolada por nove meses (9H) no tratamento da ILTB. Uma revisão sistemática com meta-análise foi conduzida seguindo as diretrizes de redação do *checklist* PRISMA. Buscas estruturadas nas plataformas Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, Scopus e Web of Science foram realizadas em agosto de 2020. Foram encontradas 586 publicações e incluídos sete estudos completos na análise. Os resultados mostram que o 3HP foi superior ao 9H no desfecho de conclusão do tratamento, com significância estatística (OR = 2,92; IC95% = 2,07-4,12). Menos casos de tuberculose ativa ocorreram em pacientes tratados com 3HP, porém o risco relativo não evidenciou diferença estatisticamente significativa (RR = 0,47; IC95% = 0,2-1,12). As taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante variaram de 0% a 1,5% no 3HP e entre 1,2% a 5,3% no 9H. Não houve mortalidade atribuída aos medicamentos. Os resultados dessa revisão indicam que o regime 3HP é tão seguro e eficaz quanto o 9H e promove taxas de conclusão de tratamento significativamente mais altas. A adoção do 3HP no tratamento da ILTB pode contribuir nos esforços do país em eliminar a tuberculose como um problema de saúde pública.

Palavras-chave: Rifapentina; isoniazida; infecção latente por tuberculose; tuberculose.

Abstract: Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection (ILTB) treatment is a strategic priority to eliminate tuberculosis in countries with a high incidence, such as Brazil. Shorter-course regimens have been recommended to provide adherence to prophylactic treatment. This review examines the efficacy and safety evidence of 3-month isoniazid-rifapentine (3HP) compared to 9-month isoniazid (9H) in LTBI treatment. We conducted a systematic review with meta-analysis following the PRISMA checklist. Structured searches on Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS, Scopus and Web of Science platforms were performed in August 2020. 586 publications were found and 7 complete studies were included in the analysis. The results show that 3HP was superior to 9H in the treatment completion outcome, with statistical significance (OR = 2.92; 95%CI = 2.07-4.12). Fewer cases of active tuberculosis occurred in patients treated with 3HP, but the relative risk showed no statistically significant difference (RR = 0.47; 95%CI = 0.2-1.12). Rates of severe hepatotoxicity ranged between 0% and 1.5% for 3HP and between 1.2% and 5.3% for 9H. There were no deaths attributed to treatments. The 3HP regimen is as safe and effective as the 9H and promotes significantly higher treatment completion rates. The adoption of 3HP in the treatment of LTBI can contribute to the country's efforts to eliminate tuberculosis as a public health problem.

Keywords: Rifapentine; rifampin; Isoniazid; Latent Tuberculosis; Tuberculosis

*Universidade Federal da Bahia – UFBA
+ 55 (61) 9 9161-6996
edumulinari@gmail.com

Introdução

A tuberculose (TB) é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de morte por um único agente infeccioso no mundo. Estima-se que um quarto da população mundial está infectada com *M. tuberculosis* e, portanto, corre o risco de desenvolver a doença¹.

Pessoas infectadas podem não desenvolver a doença de imediato. Nessas situações, os bacilos ficam encapsulados e com sua atividade metabólica diminuída dentro do pulmão, na condição chamada de infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB). Na ILTB, não há nenhuma evidência clínica, bacteriológica ou radiográfica de TB ativa nem transmissão.

As pessoas infectadas podem permanecer saudáveis por muitos anos sem transmitir o bacilo e com imunidade parcial à doença, podendo desenvolvê-la ao longo da vida em condições de comprometimento do sistema imunológico^{1,2}.

O Brasil é um dos vinte e dois países que concentram aproximadamente 80% da carga global de TB, sendo um dos alvos prioritários para o controle da doença no mundo^{1,3}. Devido à grande quantidade de pessoas infectadas, o tratamento da ILTB é uma alternativa para reduzir as ativações e transmissões de TB. Considerada a ampla experiência de utilização no país, a isoniazida é o esquema padrão adotado para tratamento da ILTB pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo recomendada sua autoadministração diária por um período ideal de nove meses, conhecido como esquema 9H².

No ano de 2018, a OMS recomendou que, em países com alta incidência de tuberculose, a associação de rifapentina e isoniazida poderia ser oferecida como alternativa ao tratamento com isoniazida em monoterapia no tratamento de adultos e crianças^{2,3}. A associação de rifapentina com isoniazida por três meses administrada semanalmente por terapia diretamente observada (TDO), conhecida como esquema 3HP, tem sido colocada como alternativa terapêutica aos tratamentos de longa duração com isoniazida por, possivelmente, oferecer vantagens posológicas, principalmente mantendo a adesão do paciente até a conclusão do tratamento. Segundo a OMS, a disponibilidade de tratamentos mais curtos para pessoas com ILTB oferecem uma oportunidade para a ampliação do tratamento preventivo da TB, aumentando as ta-

xas de conclusão do tratamento e, em consequência, reduzindo casos de TB ativa e transmissões^{1,3}.

A principal estratégia mundial para o controle da tuberculose foi proposta pela OMS, denominada Stop TB¹. No ano de 2017, alinhada à OMS, o Ministério da Saúde, através da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), lançou o Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública, que se propõe a acabar com a TB como um problema de saúde pública no Brasil³. Uma das estratégias para prevenção da TB no país apontadas no Plano foi a disponibilização de esquemas encurtados para tratamento da ILTB, no qual pode-se enquadrar o tratamento com rifapentina, o 3HP.

A avaliação dos tratamentos para ILTB foi tema de outras revisões sistemáticas já publicadas^{15,16,17}. Tais estudos, porém, não apresentam as respostas necessárias ao contexto brasileiro, cujo tratamento para ILTB disponível no SUS é a isoniazida isolada. Njie e colaboradores (2018)¹⁵ conduziram uma avaliação sistemática para avaliar o tratamento 3HP em comparação com vários tratamentos cujos resultados foram relatados em conjunto (isoniazida, rifampicina, rifampicina-isoniazida e rifampicina-pirazinamida), não sendo possível atribuir valor aos efeitos da isoniazida isoladamente. Anteriormente, Sharma e colaboradores (2013)¹⁶ avaliaram as rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina), com resultados agrupados, comparadas à isoniazida para tratamento da ILTB. Já o estudo de Pease e colaboradores (2018)¹⁷ gerou sumarização da frequência de eventos adversos relatados em estudos que avaliaram o 3HP em comparação com outros tratamentos para ILTB agrupados.

Assim, este estudo é focado no contexto brasileiro e de países com situação semelhante, e busca analisar a eficácia, efetividade e segurança específica do esquema 3HP em comparação ao esquema com isoniazida isolada disponível no SUS brasileiro para tratamento de pessoas com ILTB.

Métodos

Esta revisão sistemática e metanálise foi realizada seguindo as diretrizes padronizadas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA)⁴. O protocolo foi submetido na base PROSPERO e aguarda avaliação pela equipe editorial para registro (ID 21050).

Pergunta de pesquisa

Este estudo teve como foco a seguinte pergunta de pesquisa baseada no acrônimo PICO: o esquema terapêutico isoniazida associado à rifapentina, durante 3 meses (3HP), é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao esquema de isoniazida durante 9 meses (9H), para o tratamento de pessoas com infecção latente pelo *Mycobacterium Tuberculosis* (ILTB)?

Os desfechos avaliados para a comparação da eficácia e segurança das tecnologias foram: ativação da tuberculose, morte, conclusão do tratamento, descontinuação por eventos adversos e hepatotoxicidade.

Estratégia de busca e critérios de elegibilidade

Uma busca sistemática nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE, Cochrane Library, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scopus e Web of Science foi realizada para identificar estudos que atendiam a pergunta de pesquisa. A busca foi realizada em agosto de 2020 sem restrições de data ou idioma. A estratégia de busca completa em cada base é ilustrada na Tabela 1 do Material Suplementar.

Os critérios de inclusão selecionaram publicações de revisões sistemáticas, ECR e estudos observacionais (prospectivos ou retrospectivos), sem restrição de data de publicação ou linguagem, que compararam as tecnologias avaliadas em pacientes adultos e crianças, de dois anos ou mais, com ILTB. Foram excluídos os estudos envolvendo não-humanos e estudos cujos comparador foi placebo, assim como revisões narrativas, resumos de congressos, cartas ao editor, estudos transversais, análises exploratórias, séries de casos, estudos de caso, relatórios breves (*brief reports*), teses e dissertações e também estudos com populações muito específicas como imunossuprimidos e transplantados.

Seleção de estudos

Dois investigadores independentes fizeram a exclusão das duplicatas e selecionaram os estudos com base no título e resumo. Os estudos relevantes foram

lidos na íntegra e também selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade. Este processo foi realizado utilizando o software Rayyan®.

Extração de dados e avaliação de risco de viés

Um investigador extraiu os dados dos estudos selecionados usando um protocolo predefinido. Foram verificadas informações sobre autores, local do estudo, o desenho do estudo, duração do estudo, população avaliada, intervenção, comparador, critérios de inclusão e exclusão, desfechos avaliados e resultados encontrados. Os dados de resultados incluíram estimativas médias e desvios-padrão (DP) para os desfechos.

Para a avaliação do risco de viés foram utilizadas as ferramentas *Risk of Bias da Cochrane – RoB2* nos ECR⁵ e a a escala de Newcastle-Ottawa nos estudos observacionais⁶.

Para avaliar a confiança na evidência analisada foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação da qualidade de cada desfecho.

Análise de dados

A síntese dos resultados foi apresentada por cada desfecho. Quando composto por dois estudos primários ou mais, estes foram combinados por metanálise em pares usando o modelo de efeitos aleatórios ou fixos pelo software R Studio. As metanálises foram conduzidas em conjunto e por subgrupos conforme tipo de estudo (ECR e observacionais). Além disso, quando disponíveis, os resultados foram apresentados por diferença de média (*mean difference – MD*) para variáveis contínuas e por razão de chances (*odds ratio – OR*) ou risco relativo (RR) para variáveis dicotômicas, com intervalo de confiança de 95%. Para estimar a magnitude da heterogeneidade estatística, foi utilizado o teste $I^2 > 50\%$ e um valor de $p < 0,10$ no teste do qui-quadrado. Uma síntese descritiva foi realizada para os desfechos não metanalisados.

Resultados

Seleção dos estudos

A busca inicial recuperou, após a exclusão de 188 duplicatas, 586 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2), sendo 128 publicações na base da Medline, 83 na EMBASE, 54 na Cochrane Library, 123 da Web of Science, 194 da Scopus e 4 da LILACS. Posteriormente, com a aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 45 publicações para leitura completa (fase 3). As divergências

foram resolvidas por consenso entre os revisores. Ao final, sete estudos completos atenderam os critérios de elegibilidade, sendo dois ECRs^{7,8} e cinco estudos observacionais de coorte⁹⁻¹³ (Figura S1 do Material Suplementar).

Caracterização dos estudos

Na Tabela 1, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para as análises conduzidas neste estudo.

Tabela 1. Estudos selecionados para as análises do presente estudo

Estudo/ Desenho do estudo/ Origem	População/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Sterling et al, 2011⁷ PREVENT TB ECR Prospectivo, aberto, de não inferioridade Multicêntrico (EUA, Canadá, Brasil e Espanha)	Indivíduos com alto risco de TB com teste tuberculínico reativo, sem TB ativa, incluindo crianças (≥ 2 anos) e pessoas infectadas pelo HIV. Acompanhamento de 33 meses.	TDO uma vez por semana com 3HP (n=3986) vs 9H diária autoadministrada (n=3745)	Eficácia na prevenção da ativação da TB; Taxas de conclusão; Descontinuação por EA; Taxas de toxicidade; Eficácia e tolerabilidade em pessoas infectadas pelo HIV; Eficácia e tolerabilidade <18 anos.	Ativação da TB (3HP = 7 indivíduos, 9H = 15 indivíduos (p=0,01); Taxa de conclusão (3HP=82,1% e 9H=69,0%, p=<0,001); Descont. por EA (3HP=4,9% e 9H=3,7%, p=0,009); Taxa de hepatotoxicidade (3HP=0,4% e 9H=2,7%, p=<0,001).
Sun et al, 2018⁸ ECR Prospectivo, aberto, multicêntrico (4 hospitais) Taiwan	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo e sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=132) vs 9H diária supervisionada (n=131)	Taxa de descontinuação; EA (especialmente hepatotoxicidade); Ativação da TB.	Descontinuação devido às EA de 9,1% (3HP) e 5,3% (9H) (p = 0,241); Hepatotoxicidade clinicamente relevante foi mais comum no 9H do que no grupo 3 HP (5,3% vs. 1,5%; p = 0,103); Sem casos de ativação de TB.
Huang et al, 2016¹² Observacional - Coorte Retrospectiva Taiwan	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=101) vs TDO diária com 9H (n=590)	Taxa de conclusão; descontinuação por EA; EA.	Taxa de conclusão (3HP= 97,03% e 9H= 87,29%, p= <0,001); Descontinuação por EA (3HP= 3% e 9H= 4,7%, p= <0,001); Hepatotoxicidade clinicamente relevante [3 indivíduos no braço 3HP (3%) e 28 indivíduos no braço (9H) (4,7%)].
Lines et al, 2015⁹ Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 12 anos de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=45) vs 9H diária autoadministrada (n=94)	Taxa de conclusão;	Taxa de conclusão (3HP= 77,8% e 9H= 52,1%, OR 3,06; IC 95%, 1,23-7,62; p = 0,016)
Macaraig et al, 2018¹⁰ Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	NI	TDO uma vez por semana com 3HP (n=125) vs 4R diária (n=269) vs 9H diária autoadministrada (n=55)	Taxa de conclusão; Descontinuação por EA	Taxa de conclusão (3HP= 79%, 4R= 70% e 9H= 49%) (RR 3HP em relação ao 9H = 1,67 (IC95% 1,27-2,19); Descontinuação por EA (3HP= 2%, 4R= 1% e 9H= 4%)
McClintock et al, 2017¹¹ Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 18 de idade	TDO uma vez por semana com 3HP (n=87) vs 4R diária (n=82) vs 9H diária autoadministrada (n=222)	Taxa de conclusão	Taxa de conclusão (3HP= 85,1%, 4R= 85,4% e 9H= 51,8%)
Yamin et al, 2016¹³ Observacional - Coorte Retrospectiva EUA	Indivíduos com alto risco de tuberculose com teste cutâneo tuberculínico reativo, sem TB ativa, ≥ 18 de idade	DO uma vez por semana com 3HP (n=53) vs 4R diária (n=256) vs 9H diária autoadministrada (n=115)	Taxa de conclusão; Descontinuação por EA; Hepatotoxicidade	Taxa de conclusão (3HP= 79%, 4R= 71% e 9H= 65%; Descontinuação por EA (3HP= 13,2%, 4R= 7% e 9H= 10,4%, p<0,01) Hepatotoxicidade (3HP= 0%, 4R= 1,17% e 9H= 3,48%, p<0,16)

Legenda: EA=eventos adversos; ECR=Ensaio Clínico Randomizado; IC95%= Intervalo de confiança 95%; NI= Não informado; TB= tuberculose; TDO= terapia diretamente observada; 3HP= terapia combinada de 3 meses de rifapentina mais isoniazida; 9H= 9 meses de isoniazida em monoterapia diária; 4R= terapia de rifampicina diária em monoterapia por 4 meses.

Avaliação de risco de viés

Na análise dos dois ECR incluídos com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 2) os domínios que receberam classificação de alto risco de viés foram o de Relato Seletivo e o de Mensuração do Desfecho. Todos os outros domínios foram classificados como baixo risco de viés, contudo o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em parte foi classificado como alto risco (Figura S2 do Material Suplementar).

Os fatores que influenciaram a avaliação de alto risco de viés para os dois domínios foram as considerações sobre qual seria o momento adotado como conclusão do tratamento em cada estudo, considerando também que intervenção e comparador tem tempo de tratamento distintos, e também as escalas para classificação da hepatotoxicidade adotadas nos estudos.

Sterling e colaboradores (2011)⁷ consideraram a conclusão do tratamento se pelo menos 11 doses da terapia 3HP foram recebidas (aproximadamente 90%) durante o período de 16 semanas e pelo menos 240 doses de isoniazida para a terapia 9H foram recebidas (aproximadamente 90%) durante o período de 52 semanas. Já Sun e colaboradores (2018)⁸ definiram como conclusão do tratamento se os indivíduos do braço 3HP receberam 12 doses em 3 meses e os indivíduos do braço 9H receberam 270 dias de tratamento em até 12 meses. Assim a mensuração do desfecho pode não ser totalmente confiável.

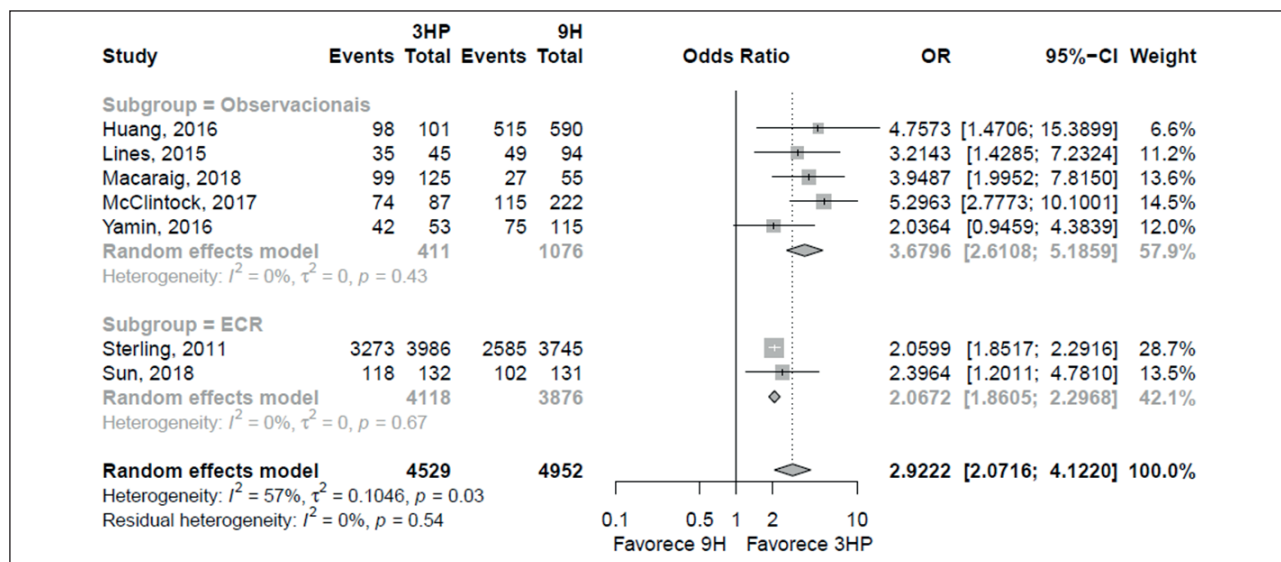
Sobre os estudos observacionais, nenhum obteve pontuação no critério comparabilidade devido aos fatores de confusão envolvidos na intervenção (tratamento exposto) e acompanhamento dos grupos comparados, viés inerente de todos os estudos pela diferença no esquema terapêutico das intervenções. Considerando esse critério, seguindo as recomendações da escala de Newcastle-Ottawa, todos os estudos foram considerados como de baixa qualidade metodológica e, conseqüentemente, alto risco de viés (Tabela S2 do Material Suplementar).

Conclusão do tratamento

Os estudos apontam resultados estatisticamente significantes favorecendo o esquema contendo a rifapentina em associação com isoniazida (3HP) em comparação ao esquema individual de isoniazida (9H) para o desfecho de conclusão de tratamento. A metanálise incluiu 4.529 indivíduos no grupo intervenção 3HP e 4.952 indivíduos no grupo comparador 9H, gerando um OR de 2,92 a favor do 3HP no modelo de efeitos randômicos, com significância estatística (IC95% = 2,07 - 4,12) (Figura 1).

Nas análises por subgrupos, por tipo de estudo, os resultados foram estatisticamente significantes e se mantiveram favoráveis ao tratamento com 3HP tanto na metanálise dos ECR (OR = 2,06; IC95% = 1,86 - 2,29), quanto na metanálise dos estudos observacionais (OR = 3,68; IC95% = 2,61 - 5,19) (Figura 1).

Figura 1.



A avaliação da qualidade da evidência com a utilização do GRADE foi considerada moderada (Tabela S3 do Material Suplementar). A análise foi realizada com o conjunto das evidências metanalisadas dos ECRs e estudos observacionais. Os motivos da redução da qualidade foram o risco de viés gerado pelas diferentes abordagens adotadas para estimar a conclusão do tratamento, o risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão dos estudos observacionais e a heterogeneidade global de 57%. Por outro lado, houve incremento da qualidade devido à forte associação e magnitude de efeito sobre esse desfecho.

Ativação da tuberculose

Três estudos relataram resultados para o desfecho de ativação de tuberculose, sendo dois ECR^{7,8} e um estudo observacional¹². Os resultados foram metanalisados em conjunto (Figura 2).

A metanálise com os três estudos incluiu 4.219 indivíduos no grupo intervenção 3HP e 4.446 indivíduos no grupo comparador 9H, gerando um risco relativo de 0,47, a favor do 3HP no modelo de efeitos randômicos, porém sem significância estatística (RR = 0,47; IC 95% = 0,2-1,12; p = 0,09).

No estudo de Huang e colaboradores (2016)¹² não foi reportado nenhum evento no braço da intervenção 3HP e foram reportados dois eventos no braço comparador 9H (RR = 1,16; IC 95% = 0,06-24,06).

No estudo de Sterling e colaboradores (2011)⁷ foram reportados sete eventos no braço do 3HP e 15 eventos no braço 9H (RR = 0,44; IC 95% = 0,18-1,07).

Já no estudo de Sun e colaboradores (2018)⁸, nenhum evento de ativação da tuberculose foi reportado em ambos os braços.

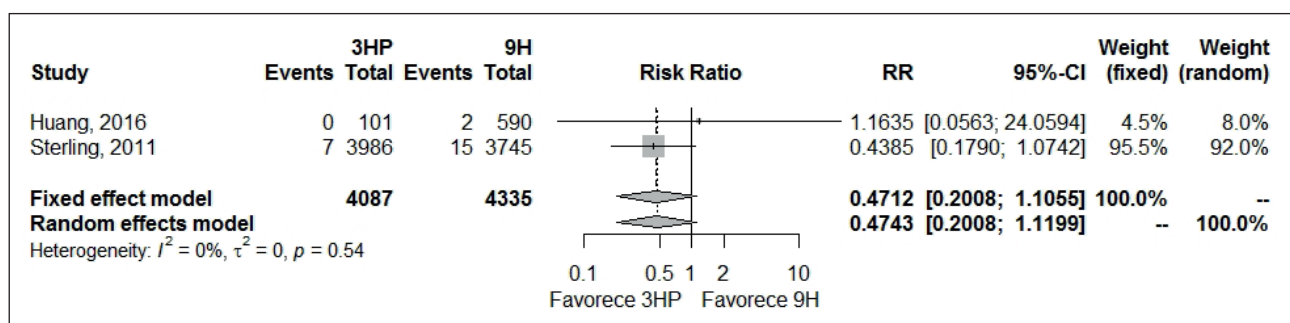
A avaliação da qualidade da evidência com a utilização do GRADE foi considerada baixa (Tabela S3 do Material Suplementar). A análise foi realizada com o conjunto das evidências metanalisadas dos ECRs e estudos observacionais. Os motivos da redução da qualidade foram o risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão dos estudos observacionais e o domínio da imprecisão devido ao intervalo de confiança cruzar a linha de não efeito.

Descontinuação por eventos adversos

Dada a grande heterogeneidade dos critérios de acompanhamento e coleta de dados de eventos adversos entre os estudos, optamos por apresentar os resultados de cada estudo individualmente e de forma descritiva.

No ECR de Sterling e colaboradores (2011)⁷, 196 indivíduos no braço 3HP e 139 indivíduos no braço 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 4,9%; 9H = 3,7%; p=0,009). Os EA foram graduados utilizando a classificação “*Common toxicity criteria*”¹⁴. As proporções de indivíduos com qualquer EA de grau 1 ou 2, ou qualquer EA grave de grau 3 ou 4, foram mais baixas no grupo 3HP do que no grupo exclusivo de isoniazida. Não houve diferença significativa entre os grupos na proporção de indivíduos com EA de grau 3 (3HP = 4,8%; 9H = 5,4%; p = 0,24) ou grau 4 (3HP = 0,9%; 9H = 1,1%; p = 0,32). A proporção de indivíduos que descontinuaram permanentemente um medicamento do estudo por causa da hepatotoxicidade foi de 0,3% no grupo 3HP e de 2,0% no grupo 9H (p<0,001), com uma diferença semelhante entre aqueles com grau 3 ou 4 de hepatotoxicidade (0,3% vs. 2,0%).

Figura 2.



Entre outros EA atribuídos a um medicamento do estudo, a proporção de indivíduos com hipersensibilidade possível ou outras causas foi maior no grupo de terapia combinada (3HP = 3,8%; 9H = 0,5%; $p < 0,001$). A proporção de indivíduos que interromperam permanentemente um medicamento do estudo devido a uma possível hipersensibilidade foi de 2,9% no grupo de terapia combinada e de 0,4% no grupo de isoniazida ($p < 0,001$).

No ECR de Sun e colaboradores (2018)⁸, 12 indivíduos no braço da 3HP e 7 indivíduos no braço 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 9,1%; 9H = 5,3%; $p = 0,3411$). Os EAs que mais causaram descontinuidade no grupo com 3HP foram os sintomas semelhantes aos da gripe (8/12, 67%) e no grupo com 9H foi a hepatotoxicidade (6/7, 86%).

Outros EA que não hepatotoxicidade se desenvolveram em 65 (49,2%) participantes no grupo 3HP e em 33 (25,2%) participantes no grupo 9H ($p < 0,001$). A toxicidade de grau 3 não foi estatisticamente significativa ($p = 0,247$). A toxicidade Grau 2 foi estatisticamente significativa, maior no grupo 3HP em comparação ao grupo 9H (12,9% vs. 3,8%, $p = 0,008$). Qualquer sintoma semelhante à gripe foi o EA mais comum, ocorrendo em 40,9% e 16,8% dos participantes nos grupos 3HP e 9H, respectivamente ($p < 0,001$). Entre os pacientes com sintomas de gripe nos grupos 3HP e 9H, 75,9% ($n = 41$) e 90,9% ($n = 20$) necessitavam apenas de observação, respectivamente. No grupo 3HP, a febre se desenvolveu em 17 (12,9%) participantes, dos quais seis e quatro participantes, respectivamente, exigiram o término do tratamento e tratamento sintomático. A febre se desenvolveu em um participante no grupo 9H (0,8%, $p < 0,001$) e exigiu apenas observação.

No estudo observacional de Huang e colaboradores (2016)¹², três indivíduos no braço 3HP e 28 indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a EA (3HP = 2,97%; 9H = 4,75%; $p < 0,001$). Os EA relatados nos três pacientes que descontinuaram o tratamento com 3HP incluíram febre, vômito e reação alérgica, sendo dois eventos classificados como Grau 3. Os EAs relatados nos 28 pacientes que descontinuaram o tratamento com 9H incluíram fadiga (21 casos), dor de cabeça (três casos), erupções cutâneas (dois casos), diarreia (um caso), desconforto no peito (um caso)

e elevação das enzimas indicadoras de hepatotoxicidade (21 casos). Dos EA relatados no grupo 9H, um foi classificado como Grau 3 e sete como Grau 4 de toxicidade segundo a classificação da OMS (*WHO Toxicity Grading*).

No estudo observacional de Macaraig e colaboradores (2018)¹⁰, dois indivíduos no braço da intervenção 3HP e dois indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a EAs (3HP = 1,6%; 9H = 3,6%). O estudo não traz informações precisas dos EAs em cada braço, mas informa a ocorrência de erupção cutânea (2 eventos), aumento dos níveis de enzimas do fígado (3 eventos), tontura (1 evento) e vaginite (1 evento), sendo que nesses EAs estão incluídos os eventos ocorridos também no braço do tratamento com rifampicina por 4 meses (4R).

No estudo observacional de Yamin e colaboradores (2016)¹³, sete indivíduos no braço da intervenção 3HP e 12 indivíduos no braço do comparador 9H, descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (3HP = 13,2%; 9H = 10,4%; $p < 0,26$). Um total de 61 pacientes (14%) apresentou qualquer evento adverso registrado. O sintoma mais comum foi náusea (5%), seguida de erupção cutânea (4%), fadiga (3%) e dor abdominal (3%), sendo que nesses EAs estão incluídos os eventos ocorridos também no braço do tratamento com rifampicina por 4 meses (4R). Embora não tenha havido diferença significativa na interrupção do tratamento entre os diferentes regimes, significativamente, mais pacientes que receberam 9H (16%) tiveram seu regime de tratamento alterado devido a um evento adverso em comparação com aqueles que receberam 4R (4%) e 3HP (6%) ($p < 0,01$).

A avaliação da descontinuação por EA utilizou ferramentas diferentes entre os estudos. No ECR de Sterling e colaboradores (2011)⁷ as notificações de EA foram obtidas quando os pacientes relataram os sintomas e somente posteriormente foi realizada a avaliação clínica. No ECR de Sun e colaboradores (2018)⁸ houve o acompanhamento com avaliações periódicas. Já nos estudos observacionais, foram avaliados apenas os eventos relatados nos prontuários. Os resultados apontam menor descontinuidade por EA no tratamento com 9H em três estudos, sendo dois ECR, um com⁷ e um sem⁸ significância estatística.

tica, e um estudo observacional¹³ sem significância estatística. Dada essa heterogeneidade não foi possível atribuir o benefício a uma ou outra tecnologia.

A avaliação da qualidade da evidência com a utilização do GRADE foi considerada moderada (Tabela S3 do Material Suplementar). A análise foi realizada com o conjunto das evidências metanalisadas dos ECRs e estudos observacionais, ponderando-se que, devido ao maior número de participantes e número de eventos nos ECR em relação àqueles dos estudos observacionais, e que estas coortes possuem limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, considerou-se a evidência com maior peso na avaliação da qualidade em cada desfecho, ou seja, dos ECRs. Os principais motivos da redução da qualidade da evidência foram o risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão dos estudos observacionais e o risco de viés devido às diferentes abordagens de acompanhamento, mensuração e captação das informações nos registros utilizados.

Hepatotoxicidade

Para mensuração da hepatotoxicidade os estudos utilizaram a aferição dos níveis de transaminases AST/ALT ou GOT/GPT. Foram utilizadas diferentes graduações de gravidade da hepatotoxicidade que serão discutidas individualmente por estudo. Foram priorizados os resultados para hepatotoxicidade clinicamente relevante, comumente designadas como Grau 3 (sem risco de morte e com indicação de hospitalização) ou Grau 4 (risco de morte e necessidade de intervenção urgente)¹⁴.

Três estudos relataram resultados para o desfecho de hepatotoxicidade, sendo dois ECR^{7,8} e um estudo observacional¹². Dada a grande heterogeneidade dos critérios de acompanhamento e coleta de dados desse evento adversos entre os estudos, optamos por descrever os resultados individualmente, ponderando também o método da qualificação da hepatotoxicidade.

No ECR de Sterling e colaboradores (2011)⁷, a hepatotoxicidade foi monitorada apenas se houvesse surgimento de sintomas e classificada utilizando a “*Common toxicity criteria*”¹⁴. Seguindo esses critérios, o estudo reportou 75 eventos no braço do 3HP e 12 eventos no braço 9H para hepatotoxicidade graus 3

e 4 (3HP=0,3%; 9H=2%; $p < 0,001$). A taxa geral de hepatotoxicidade relacionada a medicamentos foi de 0,4% para 3HP e 2,7% para 9H ($p < 0,001$).

No ECR de Sun e colaboradores (2018)⁸ foi realizado o acompanhamento mensal com testes da função hepática. A hepatotoxicidade foi identificada pelo aumento de ≥ 3 vezes nos testes de função hepática mais sintomas ou aumento de ≥ 5 vezes nos testes de função hepática. Dois pacientes no grupo 3HP e sete pacientes no grupo 9H tiveram hepatotoxicidade clinicamente relevante (grau 3 ou 4) (3HP=1,5%; 9H=5,3%; $p = 0,103$).

No estudo observacional de Huang e colaboradores (2016)¹² não foi reportado nenhum evento no braço da intervenção 3HP e foram reportados 7 eventos no braço comparador 9H (1,2%), sendo um de Grau 3 e seis de Grau 4, segundo a classificação de toxicidade da OMS (WHO Toxicity Grading).

Já no estudo observacional de Yamin e colaboradores (2016)¹³, a hepatotoxicidade foi identificada pelo aumento de ≥ 3 vezes nos testes de função hepática mais sintomas ou aumento de ≥ 5 vezes nos testes de função hepática. Nenhum evento no braço 3HP e 4 eventos no braço 9H foram relatados (3HP=0%; 9H=3,48%; $p = 0,16$). Não houve significância estatística e, além disso, não foi possível mensurar quantos eventos representam hepatotoxicidade de grau 3 ou 4.

A avaliação da qualidade da evidência com a utilização do GRADE foi considerada moderada (Tabela S3 do Material Suplementar). A análise foi realizada com o conjunto das evidências metanalisadas dos ECRs e estudos observacionais, ponderando-se que, devido ao maior número de participantes e número de eventos nos ECR em relação àqueles dos estudos observacionais, e que estas coortes possuem limitações metodológicas inerentes ao desenho de estudo, considerou-se a evidência com maior peso na avaliação da qualidade em cada desfecho, ou seja, dos ECRs. Os principais motivos da redução da qualidade da evidência foram o risco de viés devido ao não controle de fatores de confusão dos estudos observacionais e o risco de viés devido às diferentes abordagens de acompanhamento, mensuração e captação das informações nos registros utilizados.

Avaliando este desfecho com cautela, levando-se em consideração o uso de diferentes modelos de

estudos, definições de hepatotoxicidade, tempo de acompanhamento, frequências de monitoramento da função hepática e populações de pacientes, os resultados dos estudos indicam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando de 1,2% a 5,3%.

Mortalidade

Dois estudos relataram mortalidade. No ECR de Sterling e colaboradores (2011)⁷ foram reportados 31 eventos no braço do 3HP (0,8%) e 39 eventos no braço 9H (1%). No estudo de Huang e colaboradores (2016)¹² foi reportado apenas 1 evento no braço comparador 9H (0,2%). Nenhuma morte foi atribuída a um medicamento em ambos os estudos.

Discussão

Nossa revisão mostra que o esquema 3HP apresenta superioridade significativa na taxa de conclusão de tratamento em relação ao 9H, com moderada qualidade de evidência. Segundo conclusões dos próprios autores dos estudos primários avaliados, esse benefício pode ser atribuído ao seu menor tempo de tratamento, eventos adversos facilmente administráveis e ao acompanhamento por TDO. Quanto ao desfecho de ativação da tuberculose, o 3HP não pode ser considerado superior ao 9H. Além disso, a qualidade da evidência foi considerada baixa.

Devido à grande heterogeneidade dos critérios de acompanhamento e coleta de dados, não foi possível avaliar os resultados dos desfechos de descontinuação por eventos adversos e hepatotoxicidade de forma combinada por metanálise. Esses desfechos foram relatados pela síntese descritiva dos resultados de cada estudo. Contudo, a avaliação da qualidade foi considerada moderada em ambos os desfechos quando utilizada a ferramenta GRADE. Os sintomas semelhantes aos da gripe, principalmente a febre ou hipersensibilidade, foram as causas mais comuns de não conclusão do tratamento atribuídas aos efeitos adversos nos indivíduos que receberam 3HP, enquanto a hepatotoxicidade foi o efeito adver-

so mais comum nos pacientes do regime 9H. Apesar do uso de diferentes modelos de estudos, definições de hepatotoxicidade, frequências de monitoramento da função hepática e populações de pacientes, os estudos apresentam taxas de hepatotoxicidade clinicamente relevante (Grau 3 e 4) em pacientes que receberam o regime de 3HP variando de 0% a 1,5%, enquanto as taxas em pacientes que recebem o regime das 9H são mais altas, variando entre 1,2% a 5,3%.

Não houve mortalidade atribuída aos medicamentos em avaliação.

O uso semanal de rifapentina e isoniazida por 3 meses é uma alternativa segura e eficaz quando comparado ao uso diário de isoniazida por 9 meses no tratamento de indivíduos com ILTB e apresenta uma significativa vantagem na taxa de conclusão do tratamento. Estudos futuros poderão esclarecer melhor os desfechos relacionados à segurança dos tratamentos se houver maior consistência na coleta e notificação de eventos adversos e nas definições de hepatotoxicidade.

Esse estudo fez parte da avaliação da Conitec, no Relatório de Recomendação nº 526 de 2020, Rifapentina + isoniazida para o tratamento da ILTB, culminando na recomendação favorável e posterior incorporação no SUS pela Portaria SCTIE/MS nº 19/2020 – Publicada no Diário Oficial da União em 15/06/2020.

Nossos achados corroboram alguns resultados encontrados em outras revisões sistemáticas. Njie e colaboradores (2018)¹⁵ avaliaram o 3HP com vários comparadores cujos resultados foram relatadas em conjunto (isoniazida, rifampicina, rifampicina-isoniazida e rifampicina-pirazinamida) e concluíram que o esquema 3H é tão seguro e eficaz quanto outros regimes de infecção por tuberculose latente analisados e atinge taxas de conclusão de tratamento significativamente mais altas. Anteriormente, Sharma e colaboradores (2013)¹⁶ avaliaram as rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina) comparadas à isoniazida para tratamento da ILTB e concluíram que os regimes encurtados de rifamicinas associadas à isoniazida podem não oferecer vantagens em relação aos regimes mais longos com isoniazida e possuem interrupção do tratamento devido a eventos adversos provavelmente mais frequentes, porém,

apresentam taxas de conclusão mais altas e menos toxicidade hepática. Pease e colaboradores (2018)¹⁷ fizeram uma sumarização da frequência de eventos adversos relatados em vários estudos que avaliaram o 3HP em comparação com outros tratamentos para ILTB e concluíram que 3HP teve uma baixa frequência geral de eventos adversos em comparação com a monoterapia com isoniazida.

Algumas limitações colocam incertezas sobre as evidências encontradas em nossa revisão. A diferença de tempo de tratamento entre 3HP e 9H dificulta a comparação sobre os critérios de conclusão de tratamento de alguns estudos, assim como as formas de acompanhamento e monitoramento prejudicam a avaliação dos EAs e da ativação da TB. O estudo de Sterling e colaboradores (2011) teve um acompanhamento total de 33 meses, enquanto todos os outros estudos se limitaram a acompanhar os indivíduos apenas durante o tratamento. Os estudos observacionais apresentam como principal limitação a falta de randomização, gerando fatores de confundimento que podem afetar os resultados, como por exemplo a preferência do clínico ou do paciente por um determinado regime de tratamento, dentre outros. A grande heterogeneidade prejudicou a sumarização dos resultados de alguns desfechos na forma de metanálise, dificultando a interpretação dos benefícios de cada tecnologia.

Outro ponto importante de ser mencionado neste trabalho é o fato de que ele se limitou a uma avaliação crítica dos aspectos clínicos. Fatores econômicos, logísticos, sociais ou de comorbidades associadas não foram analisados e podem ser impactantes no prisma da saúde pública. Uma análise de custo-efetividade na perspectiva local pode complementar o arcabouço de conhecimento gerado nesse trabalho e auxiliar gestores, profissionais de saúde e pacientes na adoção da melhor estratégia para o tratamento da ILTB.

Conclusão

O regime 3HP é uma alternativa viável para o Brasil pelo ponto de vista clínico, sem prejuízos de eficácia e segurança e podendo aumentar substancialmente a taxa de conclusão de tratamento profilático em pacientes com ILTB. A implementação

do tratamento com 3HP pode colaborar nas tentativas de redução das taxas de ativação e contágio da TB, agregando benefícios nos esforços do país para acabar com a TB como um problema de saúde pública.

Referências

1. WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (2019).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* no Brasil. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/protocolo-de-vigilancia-da-infeccao-latente-pelo-mycobacterium-tuberculosis-no-brasil> (2018).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/manual-de-recomendacoes-para-o-controle-da-tuberculose-no-brasil> (2019).
4. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G. & PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* **151**, 264–9, W64 (2009).
5. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* vol. 366 14898 (2019).
6. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. Ottawa Hospital Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (2005).
7. Sterling, T. R. *et al.* Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.* **365**, 2155–2166 (2011).
8. Sun, H.-Y. *et al.* Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis* **111**, 121–126 (2018).
9. Lines, G., Hunter, P. & Bleything, S. Improving Treatment Completion Rates for Latent Tuber-

- culosis Infection: A Review of Two Treatment Regimens at a Community Health Center. *J. Health Care Poor Underserved* **26**, 1428–1439 (2015).
10. Macaraig, M. M., Jalees, M., Lam, C. & Burzynski, J. Improved treatment completion with shorter treatment regimens for latent tuberculous infection. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **22**, 1344–1349 (2018).
 11. McClintock, A. H. *et al.* Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 months of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect. Dis.* **17**, 146 (2017).
 12. Huang, Y.-W., Yang, S.-F., Yeh, Y.-P., Tsao, T. C.-Y. & Tsao, S.-M. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: Treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. *Medicine* **95**, e4126 (2016).
 13. Yamin, A., Bornstein, E., Hensel, R., Mohamed, O. & Kempker, R. R. Predictors of Latent Tuberculosis Infection Treatment After Introduction of a New Regimen: A Retrospective Cohort Study at an Inner City Clinic. *Open Forum Infect Dis* **3**, ofw082 (2016).
 14. Bethesda, MD: Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria version 2.0. http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcv20_4-30-992.pdf.
 15. Njie, G. J. *et al.* Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* **55**, 244–252 (2018).
 16. Sharma, S. K., Sharma, A., Kadiravan, T. & Tharyan, P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV–negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013) doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2.
 17. Pease, C. *et al.* A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatments for latent tuberculosis infection. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **27**, 557–566 (2018).